



Fundació
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM
Malalties del cor



COMPARACIÓ DE LA FUNCIO VASOMOTORA I FLUX CORONARI DELS PACIENTS TRACTATS AMB STENTS METÀL·LICS *VERSUS* REABSORBIBLES A UN ANY POSTIMPLANTACIÓ

Josep Gómez Lara

Institut d'Investigació Biomèdica Hospital Universitari de Bellvitge

1. Resum

Antecedents

Al voltant d'un 25-50% de pacients amb malaltia coronària estable tractats amb stents metàl·lics romanen amb angina d'esforç malgrat tractament mèdic òptim i absència de restenosis al cap d'un any. La causa més probable de la persistència de símptomes és la disfunció microvascular. La circulació coronària té la funció de balancejar el flux coronari amb les necessitats d'oxigen del miocardi. Els stents metàl·lics s'han relacionat amb disfunció endotelial i amb alteració del flux de reserva coronari (relació entre flux coronari en repòs i durant hiperèmia màxima) del vas tractat al cap d'un any. Els dispositius intracoronaris bioabsorbibles (BVS) han demostrat una millora de la funció endotelial i símptomes anginosos en comparació amb stents metàl·lics al cap d'un any. No obstant això, el flux coronari de les artèries tractades amb BVS no ha estat investigat, fins al moment.

Objectiu principal

Determinar diferències en el pic màxim de velocitat mitjana (APM) amb hiperèmia màxima mitjançant infusió d'adenosina entre els pacients tractats amb stents bioabsorbibles i metàl·lics al cap de 13 mesos postimplantació.

Metodologia

Un total de 70 pacients amb malaltia coronària estable van ser aleatoritzats 1:1 entre tractats amb stents metàl·lics recoberts d'everolimús (EES) *versus* stents bioabsorbibles recoberts d'everolimús (BVS) en tres hospitals catalans (Bellvitge, Clínic i Del Mar). Al cap d'un any els pacients inclosos van ser sotmesos a coronariografia per a un estudi de funció vascular coronària mitjançant una guia de pressió Doppler intracoronària. Aquesta guia s'avança proximal al segment tractat i llavors es mesura la funció vasomotora endoteli dependent (amb infusió d'acetilcolina) i endoteli no dependent (amb adenosina i nitroglicerina). La guia Doppler utilitza els ultrasons per valorar la velocitat de la sang. Segons el protocol es fa un mesurament basal (amb el pacient relaxat sense cap fàrmac vasomotor) i un altre mesurament amb hiperèmia màxima sota infusió d'adenosina que simula una situació de màxim esforç. Durant l'estudi també s'administren diversos qüestionaris externs sobre la simptomatologia del pacient (*Seattle angina questionnaire*) abans de la implantació de l'stent els mesos següents.

Càlcul de la mostra

Una diferència de 12,0 cm/s en la mitjana de velocitat màxima (APV) de la sang que passa per l'artèria coronària en estudi obtingut amb guia Doppler sota hiperèmia màxima (amb adenosina) era el resultat esperat al cap de 13 mesos de la implantació dels stents. L'estudi té poder estadístic per demostrar superioritat dels pacients tractats amb BVS.

Pla de treball

Cada centre que incloïa pacients disposava d'un investigador principal per examinar els pacients, explicar el protocol, encarregar-se de fer signar el consentiment informat i fer els controls clínics i de seguiment angiogràfic a l'any. A més a més, l'estudi va disposar d'un ajudant contractat específicament per a l'estudi, que va assumir la tasca de supervisió i coordinació amb els centres. Al pla original, es van destinar un total de 18 mesos per a la inclusió de pacients (n = 70), després 13 mesos de seguiment clínic i per fer la coronariografia de control, i 6 mesos finals per analitzar les dades de l'estudi i escriure l'article.

2. Resultats obtinguts

Un total de 59 pacients (30 BVS i 29 EES) van ser cateteritzats als 13 mesos segons el protocol de l'estudi. La pèrdua luminal tardana estimada per angiografia quantitativa va ser major al grup tractat amb BVS ($0,30 \pm 0,43$ mm) que al grup tractat amb EES ($0,11 \pm 0,16$ mm); $p = 0,03$. Els canvis vasomotors a acetilcolina dins del segment cobert per stent van resultar numèricament petits però estadísticament i significativament més importants en el grup tractat amb BVS ($-4,9 \pm 5,7\%$ vs. $-1,9 \pm 3,5\%$; $p = 0,03$). El flux coronari ($97,4 \pm 53,5$ vs. $88,3 \pm 46,7$ ml/min; $p = 0,51$) i la reserva de flux coronari ($2,6 \pm 0,9$ vs. $2,7 \pm 0,8$; $p = 0,84$) durant hiperèmia màxima van resultar similars als dos grups. El mesurament d'APV durant hiperèmia màxima ($49,0 \pm 17,5$ vs. $49,3 \pm 18,3$ cm/s; $p = 0,947$) va resultar també estadísticament no significativa entre els dos grups de tractament, tot resultant negatiu l'objectiu primari de l'estudi. La presència d'angina als 13 mesos va resultar numèricament més baixa en el grup tractat amb BVS (20,7% BVS vs. 33,3% EES; $p = 0,275$). Un pacient tractat amb BVS va patir una hemorràgia intracranial i va morir sense relació amb el dispositiu de l'estudi. Un altre pacient tractat amb BVS va

presentar una perforació coronària durant la implantació que va requerir la implantació d'un stent addicional per segellar la perforació amb èxit, però en aquest cas es va documentar un petit infart periprocediment. Finalment, no es va objectivar cap cas de trombosi d'stent durant l'estudi.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els dispositius intracoronaris bioabsorbibles (stents bioabsorbibles) han estat mundialment discutits durant la realització de l'estudi. Un estudi d'impacte clínic publicat el 2017 a la revista *New England Journal of Medicine* (Wykrzykowska JJ, *Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI*) va mostrar un major risc de trombosis d'stent dels dispositius bioabsorbibles durant els 3 primers anys de la implantació, coincidint amb el període esperat de bioabsorció. Aquest major risc de trombosis d'stent ha estat atribuït al desmantellament progressiu de l'stent, la qual cosa pot provocar fractures d'stent que protrudeixen a la llum i provoquen la trombosi. Per aquest motiu, els stents bioabsorbibles polimèrics van ser retirats del mercat mundial el 2018. Actualment hi ha diversos estudis en marxa (estudi ABSORB IV), en què s'avaluarà l'eficàcia d'aquests dispositius a llarg termini (a 10 anys de la implantació) tenint en compte que els dispositius desapareixen als 3-4 anys de la implantació i, per tant, el risc de trombosis d'stent ha de ser conceptualment zero després del període de bioabsorció, mentre que és conegut que els stents convencionals continuen tenint un percentatge anual de trombosis d'stent fins i tot a molt llarg termini de la implantació.

Les dades del nostre estudi ajuden a perfilar les característiques dels stents bioabsorbibles en cas que aquests demostrin la seva eficàcia a nivell clínic en un període de temps raonable (que podria correspondre a 10 anys).

Els resultats principals de l'estudi ja estan avaluats i conclouen que:

- Els dispositius bioabsorbibles presenten una vasomotilitat major que els stents convencionals a estímuls mediat per factors derivats del neoendoteli coronari als 13 mesos de la implantació. Bàsicament els stents bioabsorbibles presenten una vasoconstricció major dins del segment tractat amb stent que els stents convencionals.

Aquesta resposta és similar a la que presenten els segments no englobats per l'stent i significa que l'artèria globalment (segment d'stent i de no stent) recupera la funcionalitat vasomotora a estímuls mediatos per l'endoteli.

- No obstant això, aquesta més gran vasomotilitat no es reflecteix en un increment del flux coronari mesurat per guia Doppler intracoronària ni amb una disminució major del grau d'angina residual que el grup tractat amb stent convencional als 13 mesos de la implantació.

La rellevància clínica de les troballes de l'estudi és remarcable en el sentit que en un subgrup de pacients molt seleccionats (pacients joves, sense gran càrrega de malaltia coronària ni de factors de risc cardiovascular), les artèries que reben un stent coronari presenten una resposta "dolenta" a l'exercici en els segments que no contenen stent o estrès amb una vasoconstricció, mentre que haurien de respondre amb vasodilatació. Els pacients que han estat tractats amb stent bioabsorbible, a més presenten aquesta mala resposta en el segment de l'stent. Això també pot afavorir un nombre més elevat d'esdeveniments cardiovasculars. Tot i això, durant l'estudi no s'han produït trombosis d'stent del dispositiu (ni després d'un ni de dos anys de seguiment clínic, que és el temps de què disposem actualment amb la majoria de pacients).

4. Bibliografia científica generada

S'ha generat una publicació d'aquest estudi en una revista del primer quartil de cardiologia: EuroIntervention Journal. L'article encara no està en la versió impresa, però es pot accedir a la versió no editada amb la referència següent: DOI 10.4244/EIJ-D-18-01203.